

ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Матвеев В.Н., Ермоленко Н.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Витебский областной клинический онкологический диспансер

Лихорадка у нейтропенических пациентов должна рассматриваться, как неотложное медицинское состояние. Ранее у этих больных смертность достигала 70%, если антибиотики назначали поздно. В целом, смертность при химиотерапии почти в 75% случаев связана с инфекцией.

Фебрильной нейтропенией (ФН) считается повышение температуры тела, измеряемой в полости рта, выше $38,2^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$ однократно или как постоянная температура выше $38,0^{\circ}\text{C}$ в течение >1 часа, или более 2 раз в течение 12-часового периода на фоне нейтропении. В некоторых источниках критерием ФН считается постоянная температура выше $37,5^{\circ}\text{C}$.

Нейтропения обычно определяется как абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <1500 клеток/мкл. АЧН вычисляется как произведение общего числа лейкоцитов в 1 мкл на долю фракции сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов. Нейтрофильные метамиелоциты и более юные формы в расчетах не используются.

Нейтропения часто классифицируется как легкая, умеренная или тяжелая. Легкая нейтропения соответствует АЧН между 1000 и 1500/мкл, умеренная – между 500 и 1000/мкл и тяжелая менее 500/мкл. Риск инфекции начинает возрастать с АЧН <1000 /мкл.

Следует иметь в виду ряд ситуаций, при которых у нейтропенических пациентов может не развиться лихорадка: пожилые пациенты; больные, получающие кортикостероиды; больные, инфицированные некоторыми патогенами, например, *Clostridium septicum*; у некоторых нейтропенических пациентов со скрытой инфекцией может развиваться

ся гипотермия и/или гипотония. Поэтому инфекция должна рассматриваться у таких пациентов при признаках ухудшения клиники, даже в отсутствие лихорадки.

Инфекция у фебрильных нейтропенических онкологических пациентов развивается по ряду причин, к которым относятся химиотерапия, нарушение барьерной функции кожи и слизистых оболочек, опухолевая тромбоэмболия, иммунодефицит, обусловленный развитием опухоли, особенно гематологической.

Частота скрытой инфекции у больных с ФН возрастает с ростом тяжести нейтропении. Хотя риск оккультной инфекции возрастает при АЧН <1000 клеток/мкл, он значительно выше при АЧН <500 клеток/мкл и наивысший при АЧН <100 клеток/мкл. Развитие осложнений и смертность также наивысшая при глубокой нейтропении (<100 клеток/мкл). Кроме степени нейтропении необходимо выявлять другие факторы риска развития скрытой инфекции. К важнейшим из них относятся:

- Быстрое уменьшение АЧН.
- Начало химиотерапии.
- Резистентность опухоли к химиотерапии.
- Коморбидные состояния, требующие госпитализации.
- Продолжительная длительность нейтропении (>7 до 10 дней).
- Плохой физический статус больного.

Лечение ФН. С момента возникновения лихорадки всем больным с ФН немедленно назначается эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) с дополнительным использованием по показаниям гемопозитических ростовых факторов (колониестимулирующих факторов, КСФ). При высоком риске угрожающих жизни инфекций АБТ осуществляется внутривенно, при низком риске используется как парентеральная, так и пероральная АБТ. Было испытано много режимов АБТ при ФН, однако ни один из них не показал очевидного превосходства. Большинство схем, включает средства против грам-негативных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки.

Схемы эмпирической АБТ ФН подразделяют на 2 группы: монотерапию и двухкомпонентную терапию (дуотерапия). В качестве монотерапии используется один из 4 препаратов: антисинегнойные цефалоспорины III поколения (цефтазидим) или IV поколения (цефепим) и карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем). Дуотерапия проводится антисинегнойным бета-лактамом с аминогликозидом.

Добавление ванкомицина представляет собой 2-ю линию АБТ и следует рассматривать у пациентов с гипотензией или другими признаками сердечно-сосудистых нарушений, мукозитом, инфицировании

ем кожи и мест введения катетера (бактериемия, целлюлит), предшествующей профилактикой инфекции фторхинолонами, данными о наличии метициллин-резистентного золотистого стафилококка (МРЗС) и колонизации пенициллин- и цефалоспорин-резистентными пневмококками, положительными результатами посева крови с выделением грам-положительных бактерий до окончательной их идентификации и получения данных об антибиотикочувствительности.

В отсутствие эффекта от терапии 2-й линии назначаются противогрибковые средства (3-ю линия лечения). Вероятность присоединения грибковой инфекции (особенно кандид и аспергилл) возрастает после 7 дней нейтропении и персистирующей лихорадки. Поэтому антимикотические средства обычно добавляют на 5-7-й дни нейтропении и у пациентов с постоянной лихорадкой.

Нами используется следующая схема лечения нейтропенических больных с повышенной температурой неуточненного происхождения.

Начальная антибиотикотерапия.

На первом этапе обосновывается необходимость использования ванкомицина. Ванкомицин следует использовать при гипотензии, мукозитах, инфицировании кожи и мест введения катетера, выявлении метициллин-резистентного золотистого стафилококка, предшествующей профилактике фторхинолонами. Если ванкомицин необходим, назначают ванкомицин с цефтазидимом. Если ванкомицин не нужен, используют монотерапию цефтазидимом или имипенемом (можно цефепим или меропенем), либо дуотерапию аминогликозидом плюс антисинегнойный бета-лактам. Температура нормализовалась в течение первых 3 дней лечения.

Если этиология не идентифицирована, при низком риске ФН переходят на прием антибиотиков внутрь (цефиксим или фторхинолон). При высоком риске ФН продолжить использование тех же антибиотиков парентерально. Если этиология идентифицирована, производят адекватную коррекцию антибиотикотерапии. Температура сохраняется в течение первых 3 дней лечения.

Продолжить АБТ и оценить результаты лечения на 4-5-й день. Если нет изменений, продолжить АБТ, рассмотреть отмену ванкомицина при отрицательных посевах. Если заболевание прогрессирует, заменить антибиотики. Если температура сохраняется к 5-7-му дню, добавить амфотерицин В или флуконазол с заменой или без замены антибиотиков.

Продолжительность антибиотикотерапии.

При снижении температуры к 3-му дню, если абсолютное число нейтрофилов $\geq 500/\text{мкл}$ к 7-му дню прекратить АБТ после 7 дней; если

абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ к 7-му дню, при низком риске прекратить АБТ при снижении температуры к 5-7-му дням, при высоком риске продолжить АБТ.

При сохранении повышенной температуры, если абсолютное число нейтрофилов $\geq 500/\text{мкл}$ к 7-му дню, прекратить АБТ через 4-5 дней после достижения абсолютного числа нейтрофилов $> 500/\text{мкл}$ и оценить клиническую ситуацию. Если абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$, продолжить АБТ в течение 2 недель, затем оценить клиническую ситуацию и прекратить АБТ при отсутствии признаков воспаления.

Использование противовирусных средств.

Применяются только по клиническим показаниям.

Использование колониестимулирующих факторов.

Без показаний не используются. Рассматривается их применение в случаях предполагаемого ухудшения клинического течения.

Антибиотикопрофилактика у нейтропенических пациентов без температуры.

Без показаний не используется, за исключением профилактики инфицирования *Pneumocystis carinii*.